

А. В. Павлюк, Ю. В. Безуглый, В. И. Кашковский

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
Харьковское шоссе, 50, г. Киев 02660, Украина. E-mail: pavluiksasha@gmail.com

Синтез изоксазолосодержащих арилциклопентенил-сульфонов реакцией метатезиса с закрытием цикла

Представлен синтез новых изоксазолосодержащих арилциклопентенил-сульфонов реакцией метатезиса с закрытием цикла.

Цель работы – разработка препаративных методов синтеза новых потенциально биологически активных 3-арил-5-[1-(арил-4-сульфонил)-циклопент-3-енил]изоксазолов с помощью реакции метатезиса с закрытием цикла (RCM).

Результаты и их обсуждение. Взаимодействием 5-бромометил-3-арилізоксазолов с натриевыми солями арилсульфиновых кислот получен ряд новых сульфонов с активной метиленовой группой. Алкилированием по активной метиленовой группе аллилбромидом синтезирован ряд новых диаллильных производных. С помощью рутенийкарбенового катализатора из полученных диаллилпроизводных синтезированы целевые изоксазолосодержащие арилциклопентенилсульфоны.

Экспериментальная часть. Синтез исходных и целевых соединений в классических препаративных условиях; методы колоночной хроматографии, элементного анализа, хроматомасс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии.

Выводы. Разработан синтетический подход к получению новых изоксазолосодержащих арилциклопентенилсульфонов с использованием на заключительной стадии реакции метатезиса с закрытием цикла (RCM).

Ключевые слова: 3-арил-5-(арилсульфонилметил)изоксазолы; алкилирование; диаллилпроизводные; метатезис; рутений; арилсульфонилциклопентенилізоксазолы

O. V. Pavliuk, Yu. V. Bezugly, V. I. Kashkovsky

The synthesis of isoxazole-containing arylcyclopentenyl sulfones by the ring-closing metathesis reaction

The synthesis of new isoxazole-containing arylcyclopentenyl sulfones is presented by the ring-closing metathesis reaction (RCM).

Aim. To develop the preparative methods for the synthesis of new potential biologically active 3-aryl-5-[1-(aryl-4-sulfonyl)-cyclopent-3-enyl]isoxazoles obtained by RCM.

Results and discussion. A number of new sulfones with an active methylene group was obtained by the interaction of bromo derivatives of isoxazoles with sodium salts of sulfinic acids. By alkylation of the active methylene group with allyl bromide a number of new diallyl derivatives was synthesized. The target isoxazole-containing arylcyclopentenyl sulfones were synthesized from the diallyl derivatives obtained using the ruthenium-carbene catalyst.

Experimental part. The synthesis of the starting and target compounds was performed under classical preparative conditions; the methods of column chromatography; elemental analysis; LCMS; ^1H and ^{13}C NMR-spectroscopy were used.

Conclusions. The synthetic sequence for preparation of new isooxazole-containing aryl cyclopentenyl sulfones has been developed using RCM at the final stage.

Key words: 3-aryl-5-(arylsulfonylmethyl) isoxazole; alkylation; diallyl derivatives; metathesis; ruthenium; aryl-sulfonylcyclopentenyl isoxazoles

О. В. Павлюк, Ю. В. Безуглый, В. І. Кашковський

Синтез ізооксазоловмісних арилциклопентенілсульфонів реакцією метатезису із закриттям циклу

Наведений синтез нових ізооксазоловмісних арилциклопентеніл сульфонів реакцією метатезису із закриттям циклу (RCM).

Мета роботи – розробка препаративних методів синтезу нових потенційно біологічно активних 3-арил-5-[1-(арил-4-сульфоніл)циклопент-3-еніл]ізооксазолів за допомогою реакції метатезису із закриттям циклу (RCM).

Результати та їх обговорення. Взаємодією 5-бромометил-3-арилізооксазолів з натрієвими солями арилсульфінових кислот отримано низку нових сульфонів з активною метиленовою групою. Алкілуванням по активній метиленовій групі алілбромідом синтезовано ряд нових діалільних похідних. За допомогою рутенійкарбенового катализатора одержані діалілпохідні, перетворені на цільові ізооксазоловмісні арилциклопентенілсульфони.

Експериментальна частина. Синтез вихідних та цільових сполук у класичних препаративних умовах, методи колонової хроматографії, елементного аналізу, хроматомас-спектрометрії, ЯМР ^1H та ^{13}C -спектроскопії.

Висновки. Розроблено синтетичний підхід до нових ізооксазоловмісних арилциклопентенілсульфонів з використанням на заключній стадії реакції метатезису із закриттям циклу (RCM).

Ключові слова: 3-арил-5-(арилсульфонілметил)ізооксазоли; алкілування; діалілпохідні; метатезис; рутеній; арилсульфонілциклопентенілізооксазоли

Повышенный интерес исследователей к производным изоксазола обусловлен широкими синтетическими возможностями этого класса соединений [1, 2], которые можно рассматривать как скрытую форму енаминов, 1,3-дикарбонильных соединений, аминспиртов, гидроксинитрилов, что позволяет использовать их для получения различных гетероциклических систем [3]. Кроме того, многие производные изоксазола проявляют биологическую активность [4-6] и применяются в качестве таких эффективных лекарственных препаратов как «Лефлуноמיד» [7], «Вальдекоксіб» [8], «Сульфизоксазол» [9]. Недавно было обнаружено, что некоторые арилциклоалкенилсульфоны являются перспективными средствами для борьбы с аутоиммунными заболеваниями [10]. Представлялось интересным исследовать возможность получения таких, не описанных в литературе сульфонов, в молекулах которых одновременно присутствовали бы арильное, циклопентеновое и изоксазольное ядра. Соединения такого типа могут представлять значительный интерес как потенциально биологически активные вещества либо полупродукты для их получения. Поскольку одним из удобных современных методов синтеза циклоалкенов является реакция метатезиса с закрытием цикла диалкенилсодержащих соединений, для реализации поставленной задачи нами была применена синтетическая методология, состоящая в получении арилизоксазолилсульфонов с активной метиленовой группой, ее алкилирование с образованием диаллильных производных и формирование структуры арилсульфонилциклопентенил-изоксазола с помощью этой каталитической реакции. Учитывая то, что в настоящее время наиболее подходящими и широко применяемыми для реакций метатезиса олефинов катализаторами являются рутенийкарбеновые комплексы Граббса, для проведения ключевой стадии мы использо-

вали наиболее доступный бис-трициклогексил-фосфиновый фенилинденилиденный комплекс рутения, который синтезировали по методике [11].

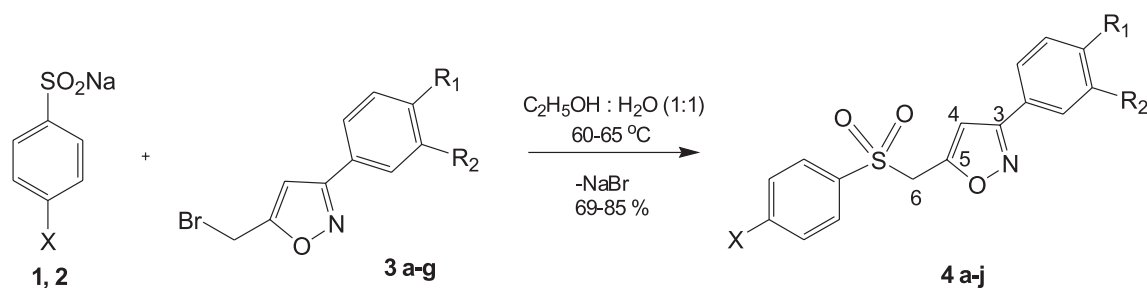
Алкилированием солей сульфоновых кислот **1,2** синтезированными нами ранее 5-бромметилпроизводными изоксазола **3 a-g** [12] был получен ряд новых сульфонов **4 a-j** (схема 1).

Алкилирование проводилось путем кипячения водно-спиртовых растворов сульфидов натрия **1,2** с 5-бромметилпроизводными **3 a-g** в течение 3-4 часов. Целевые продукты **4 a-j** были выделены с выходами 71-89 %. Их строение подтверждено хроматомасс-спектрами, данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и элементного анализа.

Сульфоны **4 a-j** подвергались алкилированию по активной метиленовой группе взаимодействием с избытком аллилбромида в растворе диметилформамида при температуре 65-70 °С в течение 5-6 ч в присутствии 3 эквивалентов гидроксида калия (50 % избыток) (схема 2).

Диаллилпроизводные **5 a-j** были выделены с выходами 67-78 %. Их структура подтверждена хроматомасс-спектрами, данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и элементного анализа.

Реакция метатезиса с закрытием цикла производных **5 a-j** была проведена в растворах сухого дегазированного хлористого метилена в атмосфере сухого аргона при температуре 20-25 °С в течение 8-10 ч с помощью рутенийкарбенового катализатора [Ru] (схема 2). Продукты **6 a-j** были выделены после хроматографической очистки с выходами 68-83 %. Их структура подтверждена хроматомасс-спектрами, ЯМР ^1H , ^{13}C спектрами и элементным анализом. На образование циклопентенового кольца указывает исчезновение сигналов четырех протонов терминальных CH_2 -групп в области 5,14-5,31 м.д. и двух протонов аллильных $-\text{CH}=\text{}$ групп в области 5,81-5,97 м.д., имеющих в спектрах исходных соединений **5 a-j**, а также



1,4 a-f X= CH₃, 2, 4 g-j X= Cl, 3 a, 4 a, h R₁= H, 3 b, g, 4 b, e, j R₁= OCH₃,
 3 c, f, 4 c, f, i R₁=OC₂H₅, 3 d, 4 d R₁=OC₃H₇, 3 a-d, 4 a-d, h, i R₂= H,
 3 e, f, 4 e, f, j R₂=OCH₃, 3 g, 4 g R₂=OC₂H₅

Схема 1

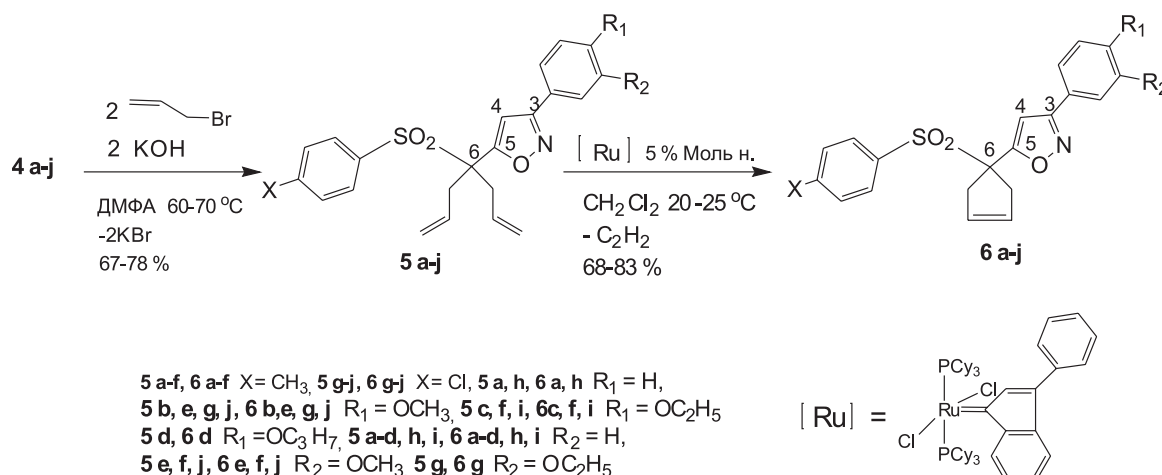


Схема 2

появление сигнала двух протонов при 5,69 м.д., характерного для винильных протонов циклопентенового кольца. Кроме того, при переходе от **5 a-j** к **6 a-j** существенно изменяется вид спектра в области 3,00-3,80 м.д.: исчезают два дублета дублетов, принадлежащих соответствующим протонам аллильных заместителей в диапазонах 2,92-3,05 м.д, 3,09-3,21 м.д. и появляются два дублета в более слабом поле с центрами при 3,13 м.д. и 3,57 м.д., которые характерны для протонов -CH₂- группы циклопентенового кольца. В спектрах ЯМР ¹³C каждого из соединений **6a-j** имеется сигнал при 127,7 м.д., характерный для sp²-гибридизированных атомов углерода циклопентенового кольца и отсутствует сигнал атомов углерода терминальных CH₂-групп при 120,7 м.д., наблюдающийся в спектрах исходных диаллильных производных **5a-j**.

Таким образом, с помощью реакции метатезиса с закрытием цикла впервые получен ряд новых циклопентенилсодержащих арилсульфонов изоксазольного ряда.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Bruker AVANCE DRX-500 (рабочая частота 500 и 125 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Хроматомасс-спектры записаны при использовании жидкостной хроматомасс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащённом диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC\MSD SL (метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении, АРСІ). Параметры хроматомасс-анализа: колонка – Zorbax SB-C18, 1,8 мкм, 4,6 × 15 мм; растворители А) MeCN-H₂O 95 : 5, 0,1 % CF₃COOH, Б) 0,1 % водная CF₃COOH; поток элюента – 3 мл/мин; объем впрыскивания – 1 мкл; УФ детекторы – 215, 254,

285 нм; ХИ при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен в лаборатории аналитической химии Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины: содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегле, азота – газометрическим микрометодом Дюма, а хлора – меркурометрическим методом [13]. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Grade 9385, 60 А, 230-400. В работе использованы коммерчески доступные реактивы и растворители, бромпроизводные изоксазолы **3a-g** синтезированы по методике [12].

3-Арил-5-(арил-4-сульфонилметил)-изоксазолы 4a-j (общая методика). К раствору 0,02 Моль арилсульфината натрия **1a-b** в 30 мл воды при перемешивании прибавляют раствор 0,02 Моль соответствующего бромида **3a-g** в 30 мл этилового спирта. Реакционную смесь перемешивают при 60-65 °С в течение 3,5-4 часов, охлаждают до 0-5 °С, твердый продукт отфильтровывают, промывают на фильтре водой, перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH – H₂O, 1 : 1 и высушивают на воздухе.

3-Фенил-5-(толуил-4-сульфонилметил) изоксазол (4a). Выход – 89 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 150-151 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2,45 (3H, с, CH₃); 4,58 (2H, с, SO₂CH₂); 6,75 (1H, с, CH_{изокс.}); 7,32 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,47 (3H, уш. с. H Ar); 7,67 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,78 (2H, т, ³J = 8,0, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21,7 (CH₃); 54,1 (C-6); 104,1 (C-4); 129,0, 130,1, 134,9, 145,7 (C-ArX); 126,8, 128,3, 128,4, 130,4 (C-ArR₁R₂); 160,9 (C-3); 162,8 (C-5). LCMS, *m/z*: 314 [M+H]⁺. Найдено, %: С 65,02; Н 4,50; N 4,37; S 10,15. C₁₇H₁₅NO₃S. Вычислено, %: С 65,16; Н 4,82; N 4,47; S 10,23.

3-(4-Метоксифенил)-5-(толуил-4-сульфонилметил)изоксазол (4b). Выход – 85 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 183-184 °С. ЯМР ¹H, δ,

м. д. (*J*, Гц): 2,41 (3H, с, CH₃); 3,86 (3H, с, OCH₃); 4,53 (2H, с, CH₂); 6,68 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,98 (2H, д, ³J = 8,7, H Ar); 7,23 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,41 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,71 (2H, д, ³J = 8,7, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21,7 (CH₃); 54,2 (C-6); 55,4 (OCH₃); 103,9 (C-4); 128,6, 130,1, 134,8, 145,7 (C-ArX); 114,4, 120,8, 128,4, 161,2 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 162,4 (C-5). LCMS, *m/z*: 344 [M+H]⁺. Найдено, %: C 62,85; H 4,95; N 4,00; S 9,27. C₁₈H₁₇NO₄S. Вычислено, %: C 62,96; H 4,99; N 4,08; S 9,34.

3-(4-Этоксифенил)-5-(толуил-4-сульфонилметил)изоксазол (4с). Выход – 90 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 134-135 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1,45 (3H, т, ³J = 5,6, CH₃); 2,40 (3H, с, CH₃); 4,10 (2H, к, ³J = 5,6, CH₂); 4,54 (2H, с, CH₂); 6,68 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,97 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,23 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,41 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,69 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 54,2 (C-6); 63,6 (OCH₂CH₃); 103,9 (C-4); 128,4, 130,1, 134,8, 145,7 (C-ArX); 114,9, 120,6, 128,2, 160,6 (C-ArR₁R₂); 160,5 (C-3); 162,2 (C-5). LCMS, *m/z*: 358 [M+H]⁺. Найдено, %: C 63,70; H 5,25; N 3,82; S 8,86. C₁₉H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 63,85; H 5,36; N 3,92; S 8,97.

3-(4-Пропоксифенил)-5-(толуил-4-сульфонилметил)изоксазол (4d). Выход – 81 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 137-138 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1,04 (3H, т, ³J = 8,4, CH₃); 1,76-1,87 (2H, м, CH₂); 2,42 (3H, с, CH₃); 3,95 (2H, т, ³J = 6,8, CH₂); 4,53 (2H, с, SO₂CH₂); 6,66 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,94 (2H, д, ³J = 7,6, H Ar); 7,66 (2H, д, ³J = 7,6, H Ar); 7,63-7,70 (4H, м, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10,3 (OCH₂CH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 22,5 (OCH₂CH₂CH₃); 54,2 (C-6); 69,7 (OCH₂CH₂CH₃); 103,9 (C-4); 128,4, 130,1, 134,9, 145,7 (C-ArX); 114,9, 120,7, 128,2, 160,9 (C-ArR₁R₂); 160,5 (C-3); 162,5 (C-5). LCMS, *m/z*: 372 [M+H]⁺. Найдено, %: C 64,58; H 5,58; N 3,63; S 8,54. C₂₀H₂₁NO₄S. Вычислено, %: C 64,67; H 5,70; N 3,77; S 8,63.

3-(3,4-Диметоксифенил)-5-(толуил-4-сульфонилметил)изоксазол (4е). Выход – 77 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 126-127 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2,42 (3H, с, CH₃); 3,91 (6H, с, OCH₃); 4,53 (2H, с, SO₂CH₂); 6,69 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,91 (1H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,25 (1H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,34 (2H, д, ³J = 7,8, H Ar); 7,35 (1H, с, H Ar); 7,66 (2H, д, ³J = 7,8, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21,7 (CH₃); 54,2 (C-6); 56,0 (OCH₃); 56,0 (OCH₃); 103,9 (C-4); 128,4, 130,1, 134,9, 145,7 (C-ArX); 109,3, 111,2, 120,1, 121,1, 149,4, 150,9 (C-ArR₁R₂); 160,7 (C-3); 162,5 (C-5). LCMS, *m/z*: 374 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61,00; H 5,03; N 3,69; S 8,50. C₁₉H₁₉NO₅S. Вычислено, %: C 61,11; H 5,13; N 3,75; S 8,59.

3-(4-Этокси-3-метоксифенил)-5-(толуил-4-сульфонилметил)изоксазол (4f). Выход – 75 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 134-135 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1,49 (3H, т, ³J = 6,6, CH₃); 2,43 (3H, с, CH₃); 3,88 (3H, с, OCH₃); 4,14 (2H, к, ³J = 6,6, OCH₂);

4,55 (2H, с, SO₂CH₂); 6,71 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,92 (1H, д, ³J = 6,0, H Ar); 7,26 (1H, д, ³J = 6,0, H Ar); 7,32 (2H, д, ³J = 7,2, H Ar); 7,34 (1H, с, H Ar); 7,67 (2H, д, ³J = 7,2, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 54,2 (C-6); 56,3 (OCH₃); 64,4 (OCH₂CH₃); 103,9 (C-4); 128,4, 130,1, 134,9, 145,7 (C-ArX); 109,5, 112,3, 120,0, 120,9, 150,3, 161,3 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 162,6 (C-5). LCMS, *m/z*: 388 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61,86; H 5,35; N 3,50; S 8,19. C₂₀H₂₁NO₅S. Вычислено, %: C 62,00; H 5,46; N 3,62; S 8,28.

3-(3-Этокси-4-метоксифенил)-5-(толуил-4-сульфонилметил)изоксазол (4g). Выход – 78 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 125-126 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1,48 (3H, т, ³J = 6,8, CH₃); 2,43 (3H, с, CH₃); 3,90 (3H, с, OCH₃); 4,15 (2H, к, ³J = 6,8, OCH₂); 4,54 (2H, с, SO₂CH₂); 6,69 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,92 (1H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,28 (1H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,32 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,35 (1H, с, H Ar); 7,67 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 54,2 (C-6); 56,0 (OCH₃); 64,5 (OCH₂CH₃); 103,9 (C-4); 128,4, 130,1, 134,8, 145,7 (C-ArX); 110,5, 111,3, 120,0, 120,9, 148,7, 151,1 (C-ArR₁R₂); 160,5 (C-3); 162,6 (C-5). LCMS, *m/z*: 388 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61,88; H 5,37; N 3,51; S 8,18. C₂₀H₂₁NO₅S. Вычислено, %: C 62,00; H 5,46; N 3,62; S 8,28.

5-(4-Хлорбензилсульфонилметил)-3-фенил-изоксазол (4h). Выход – 76 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 147-148 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4,59 (2H, с, SO₂CH₂); 6,77 (1H, с, CH_{изокс.}); 7,45-7,49 (3H, м, H Ar); 7,51 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,73 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,75-7,81 (2H, м, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 54,2 (C-6); 104,3 (C-4); 129,1, 129,9, 136,2, 141,5 (C-ArX); 126,8, 128,7, 129,8, 130,5 (C-ArR₁R₂); 160,4 (C-3); 163,3 (C-5). LCMS, *m/z*: 334 [M+H]⁺. Найдено, %: C 57,46; H 3,55; Cl 10,52; N 4,14; S 9,50. C₁₆H₁₂ClNO₃S. Вычислено, %: C 57,57; H 3,62; Cl 10,62; N 4,20; S 9,61.

5-(4-Хлорбензилсульфонилметил)-3-(4-этоксифенил)изоксазол (4i). Выход – 71 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 130-131 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1,44 (3H, т, ³J = 6,8, CH₃); 4,08 (2H, к, ³J = 6,8, OCH₂); 4,57 (2H, с, SO₂CH₂); 6,69 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,96 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,50 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,69 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,72 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 54,1 (C-6); 63,6 (OCH₂CH₃); 104,1 (C-1); 129,8, 129,9, 126,2, 141,5 (C-ArX); 114,9, 120,5, 128,2, 160,8 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 162,5 (C-5). LCMS, *m/z*: 378 [M+H]⁺. Найдено, %: C 57,15; H 4,12; Cl 9,29; N 3,60; S 8,32. C₁₈H₁₆ClNO₄S. Вычислено, %: C 57,22; H 4,27; Cl 9,38; N 3,71; S 8,49.

5-(4-Хлорбензилсульфонилметил)-3-(3,4-диметоксифенил)изоксазол (4j). Выход – 69 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 107-108 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,94 (6H, с, OCH₃); 4,58 (2H, с, SO₂CH₂); 6,72 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,92 (1H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,29 (1H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,36 (1H, с, H Ar); 7,55 (2H, д,

$^3J = 8,8$, H Ar); 7,73 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54,2 (C-6); 55,9 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 103,3 (C-4); 129,8, 129,9, 136,3, 141,5 (C-ArX); 109,4, 111,2, 120,1, 121,0, 149,0, 150,8 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 162,5 (C-5). LCMS, m/z : 393 [M+H]⁺. Найдено, %: C 54,76; H 3,98; Cl 8,87; N 3,48; S 8,08. C₁₈H₁₆ClNO₅S. Вычислено, %: C 54,89; H 4,09; Cl 9,00; N 3,56; S 8,14.

5-[1-Аллил-1-(арил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-арилизоксазолы 5а-ј (общая методика). Раствор 0,005 Моль соответствующего сульфона **4а-ј** в 10 мл ДМФА прибавляют при энергичном перемешивании и температуре 20-25 °С к суспензии 0,84 г (0,015 Моль) гидроксида калия (50 % избыток) в смеси 15 мл ДМФА с 1,82 г (0,015 Моль) аллилбромидом (50 % избыток). Реакционную смесь перемешивают 4-5 часов при температуре 60-70 °С. Растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают водой, экстрагируют продукт 2 × 15 мл хлористого метилена. Экстракт сушат безводным сульфатом натрия и после хроматографической очистки (носитель силикагель Merck Grade 9385, 60 А, 230-400, элюент- хлористый метилен) упариванием растворителя выделяют целевой продукт.

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-фенилизоксазол (5а). Выход – 78 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2,39 (3H, с, CH₃); 2,98 (2H, дд, $^2J = 14,8$, $^3J = 7,2$ CH₂); 3,15 (2H, дд, $^2J = 14,8$, $^3J = 7,2$ CH₂); 5,15-5,26 (4H, м, =CH₂); 5,82-5,95 (2H, м, -CH=); 6,69 (1H, с, CH_{изокс.}); 7,22 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,39 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,45 (3H, уш. т., H Ar); 7,76 (2H, уш. д., H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,7 (CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 68,7 (C-6); 104,4 (C-4); 120,6 (-CH₂CH=CH₂); 129,0 (-CH₂CH=CH₂); 129,6, 130,3, 132,4, 145,5 (C-ArX); 126,8, 128,4, 129,9, 130,7 (C-ArR₁R₂); 162,5 (C-3); 168,2 (C-5). LCMS, m/z : 394 [M+H]⁺. Найдено, %: C 70,05; H 5,77; N 3,49; S 8,03. C₂₃H₂₃NO₃S. Вычислено, %: C 70,20; H 5,89; N 3,56; S 8,15

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-(4-метоксифенил)-изоксазол (5б). Выход – 71 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2,40 (3H, с, CH₃); 2,98 (2H, дд, $^2J = 14,8$, $^3J = 6,4$ CH₂); 3,15 (2H, дд, $^2J = 14,8$, $^3J = 6,8$ CH₂); 3,86 (3H, с, OCH₃); 5,16-5,26 (4H, м, =CH₂); 5,84-5,95 (2H, м, -CH=); 6,65 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,98 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar); 7,23 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar); 7,41 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar); 7,71 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,7 (CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 55,4 (OCH₃); 68,7 (C-6); 104,1 (C-4); 120,6 (-CH₂CH=CH₂); 129,6 (-CH₂CH=CH₂); 130,0, 130,8, 132,5, 145,4 (C-ArX); 114,4, 121,0, 128,2, 162,1 (C-ArR₁R₂); 161,2 (C-3); 168,0 (C-5). LCMS, m/z : 424 [M+H]⁺. Найдено, %: C 68,01; H 5,88; N 3,29; S 7,50. C₂₄H₂₅NO₄S. Вычислено, %: C 68,06; H 5,95; N 3,31; S 7,57

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-(4-этоксифенил)-изоксазол (5с). Выход – 74 %, белый порошок. Т. пл. – 102-103 °С.

ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1,44 (3H, т, $^3J = 6,8$ CH₃); 2,40 (3H, с, CH₃); 2,78 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,2$ CH₂); 3,15 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,6$ CH₂); 4,09 (2H, к, $^3J = 6,8$ OCH₂); 5,16-5,26 (4H, м, =CH₂); 5,83-5,95 (2H, м, -CH=); 6,64 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,96 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar); 7,23 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar); 7,41 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar); 7,69 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 63,6 (OCH₂CH₃); 68,7 (C-6); 104,1 (C-4); 120,8 (-CH₂CH=CH₂); 129,6 (-CH₂CH=CH₂); 130,0, 130,8, 132,5, 145,4 (C-ArX); 114,9, 120,8, 128,2, 162,1 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 167,9 (C-5). LCMS, m/z : 438 [M+H]⁺. Найдено, %: C 68,56; H 6,15; N 3,17; S 7,28. C₂₅H₂₇NO₄S. Вычислено, %: C 68,62; H 6,22; N 3,20; S 7,33.

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-(4-пропоксифенил)-изоксазол (5д). Выход – 67 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1,07 (3H, т, $^3J = 6,0$ CH₃); 1,80-1,90 (2H, м, CH₂); 2,41 (3H, с, CH₃); 3,00 (2H, дд, $^2J = 11,6$, $^3J = 5,2$ CH₂); 3,16 (2H, дд, $^2J = 11,6$, $^3J = 5,6$ CH₂); 3,99 (2H, т, $^3J = 5,2$ OCH₂); 5,17-5,27 (4H, м, =CH₂); 5,85-5,96 (2H, м, -CH=); 6,65 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,98 (2H, д, $^3J = 6,0$, H Ar); 7,24 (2H, д, $^3J = 6,4$, H Ar); 7,42 (2H, д, $^3J = 6,4$, H Ar); 7,70 (2H, д, $^3J = 6,0$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10,5 (OCH₂CH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 22,5 (OCH₂CH₂CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 68,7 (C-6); 69,7 (OCH₂CH₂CH₃); 104,1 (C-4); 120,5 (-CH₂CH=CH₂); 129,6 (-CH₂CH=CH₂); 130,0, 130,8, 132,5, 145,4 (C-ArX); 114,9, 120,7, 128,2, 162,1 (C-ArR₁R₂); 160,8 (C-3); 167,9 (C-5). LCMS, m/z : 452 [M+H]⁺. Найдено, %: C 69,08; H 6,43; N 3,04; S 7,04. C₂₆H₂₉NO₄S. Вычислено, %: C 69,15; H 6,47; N 3,10; S 7,10.

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-(3,4-диметокси-фенил)изоксазол (5е). Выход – 74 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2,41 (3H, с, CH₃); 2,98 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,2$ CH₂); 3,15 (2H, д, д, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,6$ CH₂); 3,95 (6H, уш. с., OCH₃); 5,17-5,31 (4H, м, =CH₂); 5,84-5,96 (2H, м, -CH=); 6,67 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,90 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,20 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar); 7,36 (1H, с, H Ar); 7,43 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar); 7,52 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,7 (CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 56,0 (OCH₃); 68,7 (C-6); 104,2 (C-4); 120,5 (-CH₂CH=CH₂); 129,6 (-CH₂CH=CH₂); 130,0, 130,8, 132,5, 145,4 (C-ArX); 109,3, 111,2, 120,0, 121,2, 149,5, 150,9 (C-ArR₁R₂); 162,1 (C-3); 168,0 (C-5). LCMS, m/z : 454 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66,06; H 5,91; N 3,01; S 6,99. C₂₅H₂₇NO₅S. Вычислено, %: C 66,20; H 6,00; N 3,09; S 7,07.

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-(4-этокси-3-метокси-фенил)изоксазол (5ф). Выход – 70 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1,50 (3H, т, $^3J = 6,8$ CH₃); 2,40 (3H, с, CH₃); 2,98 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,6$ CH₂); 3,15 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,6$ CH₂); 3,91 (3H, уш. с., OCH₃); 4,09-4,19 (2H, м, OCH₂); 5,16-5,30 (4H, м, =CH₂); 5,83-5,96 (2H, м, -CH=); 6,66 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,93 (1H, д, $^3J = 8,4$,

H Ar); 7,23 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,36 (1H, с, H Ar); 7,41 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,45 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 56,0 (OCH₃); 64,5 (OCH₂CH₃); 68,7 (C-6); 104,2 (C-4); 120,9 (-CH₂CH=CH₂); 129,6 (-CH₂CH=CH₂); 130,0, 130,7, 132,4, 145,4 (C-ArX); 109,2, 111,1, 120,0, 121,1, 149,4, 150,8 (C-ArR₁R₂); 162,1 (C-3); 168,0 (C-5). LCMS, *m/z*: 468 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66,75; H 6,19; N 3,03; S 6,79. C₂₆H₂₉NO₅S. Вычислено, %: C 66,79; H 6,25; N 3,00; S 6,86.

5-[1-Аллил-1-(толуил-4-сульфонил)бут-3-енил]-3-(3-этокси-4-метокси-фенил)-изоксазол (5g). Выход – 68 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 1,48 (3H, т, $^3J = 6,8$ CH₃); 2,39 (3H, с, CH₃); 2,97 (2H, дд, $^2J = 14,0$, $^3J = 6,4$ CH₂); 3,13 (2H, дд, $^2J = 14,0$, $^3J = 6,8$ CH₂); 3,90 (3H, с., OCH₃); 4,15 (2H, к, $^3J = 6,8$ OCH₂); 5,14-5,27 (4H, м, =CH₂); 5,81-5,95 (2H, м, -CH=); 6,67 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,91 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,23 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,25 (2H, д, $^3J = 8,0$ H Ar); 7,39 (1H, с, H Ar); 7,41 (2H, д, $^3J = 8,0$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 56,0 (OCH₃); 64,5 (OCH₂CH₃); 68,7 (C-6); 103,9 (C-6); 120,9 (-CH₂CH=CH₂); 129,6 (-CH₂CH=CH₂); 128,4, 130,1, 134,8, 145,7 (C-ArX); 110,5, 111,3, 120,0, 120,5, 148,7, 151,1 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 162,5 (C-5). LCMS, *m/z*: 468 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66,73; H 6,18; N 3,01; S 6,77. C₂₆H₂₉NO₅S. Вычислено, %: C 66,79; H 6,25; N 3,00; S 6,86.

5-[1-Аллил-1-(4-хлорбензенсульфонил)бут-3-енил]-3-фенил-изоксазол (5h). Выход – 75 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 2,98 (2H, дд, $^2J = 14,6$, $^3J = 6,8$ CH₂); 3,15 (2H, дд, $^2J = 14,6$, $^3J = 6,4$ CH₂); 5,18-5,28 (4H, м, =CH₂); 5,80-5,92 (2H, м, -CH=); 6,70 (1H, с, CH_{изокс.}); 7,38-7,55 (7H, м, H Ar); 7,72-7,82 (2H, м, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 35,0 (-CH₂CH=CH₂); 69,0 (C-6); 104,5 (C-4); 120,9 (-CH₂CH=CH₂); 129,4 (-CH₂CH=CH₂); 130,4, 131,3, 134,1, 141,4 (C-ArX); 126,8, 127,8, 129,3, 130,0 (C-ArR₁R₂); 162,6 (C-3); 167,9 (C-5). LCMS, *m/z*: 414 [M+H]⁺. Найдено, %: C 63,52; H 4,61; Cl 8,47; N 3,25; S 7,61. C₂₂H₂₀ClNO₃S. Вычислено, %: C 63,84; H 4,87; Cl 8,57; N 3,38; S 7,75.

5-[1-Аллил-1-(4-хлорбензенсульфонил)бут-3-енил]-3-(4-этокси-фенил)изоксазол (5i). Выход – 72 %, светло-желтое масло. ЯМР 1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 1,46 (3H, т, $^3J = 6,4$ CH₃); 2,99 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 6,8$ CH₂); 3,17 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 6,8$ CH₂); 4,11 (2H, к, $^3J = 6,4$ OCH₂); 5,18-5,28 (4H, м, =CH₂); 5,84-5,93 (2H, м, -CH=); 6,62 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,98 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,43 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,48 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,70 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 14,8 (OCH₂CH₃); 34,9 (-CH₂CH=CH₂); 63,7 (OCH₂CH₃); 68,9 (C-6); 104,3 (C-4); 120,8 (-CH₂CH=CH₂); 129,3 (-CH₂CH=CH₂); 130,4, 131,3, 134,0, 141,3 (C-ArX); 114,9, 120,5, 128,2, 162,2 (C-ArR₁R₂); 160,7 (C-3); 167,4 (C-5). LCMS, *m/z*: 458 [M+H]⁺. Найдено, %: C 62,85;

H 5,20; Cl 7,66; N 3,01; S 7,04. C₂₄H₂₄ClNO₄S. Вычислено, %: C 62,94; H 5,28; Cl 7,74; N 3,06; S 7,00.

5-[1-Аллил-1-(4-хлорбензенсульфонил)бут-3-енил]-3-(3,4-диметокси-фенил)изоксазол (5j). Выход – 67 %, белый порошок. Т. пл. – 90-91 °С. ЯМР 1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 2,98 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,2$ CH₂); 3,16 (2H, дд, $^2J = 14,4$, $^3J = 7,6$ CH₂); 3,95 (6H, уш. с., OCH₃); 5,18-5,30 (4H, м, =CH₂); 5,82-5,93 (2H, м, -CH=); 6,67 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,94 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,27 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,35 (1H, с, H Ar); 7,42 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar); 7,47 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 34,9 (-CH₂CH=CH₂); 55,9 (OCH₃); 69,0 (C-6); 104,3 (C-4); 120,8 (-CH₂CH=CH₂); 129,3 (-CH₂CH=CH₂); 130,4, 131,3, 134,0, 141,3 (C-ArX); 109,4, 111,2, 120,1, 121,0, 148,9, 150,9 (C-ArR₁R₂); 160,7 (C-3); 167,3 (C-5). LCMS, *m/z*: 474 [M+H]⁺. Найдено, %: C 60,75; H 5,03; Cl 7,45; N 3,01; S 6,73. C₂₄H₂₄ClNO₅S. Вычислено, %: C 60,82; H 5,10; Cl 7,48; N 2,96; S 6,77.

3-Арил-5-[1-(арил-4-сульфонил)-циклопент-3-енил]-изоксазолы ба-ј (общая методика). К раствору 0,6 ммоль соответствующего диаллилсульфона **5а-ј** в 15 мл сухого дегазированного хлористого метилена в атмосфере сухого аргона прибавляют 0,028-0,03 ммоль рутенийкарбенового катализатора [Ru]. Смесь выдерживают при температуре 20-25 °С в течение 8-10 часов. После завершения реакции целевые продукты **ба-ј** выделяют из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии (носитель силикагель Merck Grade 9385, 60 А, 230-400, элюент CH₂Cl₂) и последующего упаривания растворителя. Продукты **ба-ј** очищают перекристаллизацией из 70 %-ного водного этанола.

3-Фенил-5-[1-(толуил-4-сульфонил)циклопент-3-енил]изоксазол (6а). Выход – 83 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 130-131 °С. ЯМР 1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 2,40 (3H, с, CH₃); 3,12 (2H, д, $^2J = 16,0$, CH_{циклопент.}); 3,57 (2H, д, $^2J = 16,0$, CH_{циклопент.}); 5,69 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,76 (1H, с, CH_{изокс.}); 7,23 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,41-7,50 (5H, м, H Ar); 7,72-7,80 (2H, м., H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 21,7 (CH₃); 40,3 (CH₂); 71,6 (C-6); 103,7 (C-4); 127,7 (-CH=); 129,6, 129,7, 132,9, 145,5 (C-ArX); 126,8, 128,6, 129,0, 130,3 (C-ArR₁R₂); 162,7 (C-3); 170,0 (C-5). LCMS, *m/z*: 366 [M+H]⁺. Найдено, %: C 69,05; H 5,20; N 3,77; S 8,65. C₂₁H₁₉NO₃S. Вычислено, %: C 69,02; H 5,24; N 3,83; S 8,77.

3-(4-Метоксифенил)-5-[1-(толуил-4-сульфонил)-циклопент-3-енил]-изоксазол (6б). Выход – 74 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 101-102 °С. ЯМР 1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 2,41 (3H, с, CH₃); 3,12 (2H, д, $^2J = 16,8$, CH_{циклопент.}); 3,57 (2H, д, $^2J = 16,8$, CH_{циклопент.}); 3,86 (3H, с, OCH₃); 5,70 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,71 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,97 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar); 7,24 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,47 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,71 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 21,7 (CH₃); 40,3

(CH₂); 55,4 (OCH₃); 70,6 (C-6); 103,5 (C-4); 127,7 (-CH=); 129,6, 129,7, 133,0, 145,4 (C-ArX); 114,4, 121,7, 128,7, 162,3 (C-ArR₁R₂); 161,2 (C-3); 169,8 (C-5). LCMS, *m/z*: 396 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66,76; H 5,30; N 3,51; S 8,07. C₂₂H₂₁NO₄S. Вычислено, %: C 66,82; H 5,35; N 3,54; S 8,11.

3-(4-Этоксифенил)-5-[1-(толуил-4-сульфонил)циклопент-3-енил]-изоксазол (6с). Выход – 80 %, бесцветные кристаллы, Т. пл. – 142-143 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1,45 (3H, т, ³J = 5,6 CH₃); 2,40 (3H, с, CH₃); 3,14 (2H, д, ²J = 12,4, CH_{циклопент.}); 3,58 (2H, д, ²J = 12,4 CH_{циклопент.}); 4,10 (2H, к, ³J = 5,6, OCH₂); 5,71 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,70 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,97 (2H, д, ³J = 7,2, H Ar); 7,25 (2H, д, ³J = 6,8, H Ar); 7,47 (2H, д, ³J = 6,8, H Ar); 7,71 (2H, д, ³J = 7,2, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 40,3 (CH₂); 63,6 (OCH₂CH₃); 71,6 (C-6); 103,5 (C-4); 127,8 (-CH=); 129,6, 129,7, 133,0, 145,4 (C-ArX); 114,9, 120,9, 128,2, 162,4 (C-ArR₁R₂); 160,6 (C-3); 169,7 (C-5). LCMS, *m/z*: 410 [M+H]⁺. Найдено, %: C 67,41; H 5,68; N 3,40; S 7,77. C₂₃H₂₃NO₄S. Вычислено, %: C 67,46; H 5,66; N 3,42; S 7,83.

3-(4-Пропоксифенил)-5-[1-(толуил-4-сульфонил)циклопент-3-енил]-изоксазол (6d). Выход – 72 %, бесцветные кристаллы, Т. пл. – 134-135 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1,05 (3H, т, ³J = 7,6 CH₃); 1,80-1,87 (2H, м, CH₂); 2,41 (3H, с, CH₃); 3,12 (2H, д, ²J = 16,0, CH_{циклопент.}); 3,57 (2H, д, ²J = 16,0, CH_{циклопент.}); 3,97 (2H, т, ³J = 6,4 OCH₂); 5,70 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,70 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,96 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,24 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,46 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,69 (2H, д, ³J = 8,8, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10,5 (OCH₂CH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 22,5 (OCH₂CH₂CH₃); 40,3 (-CH₂-); 69,7 (OCH₂CH₂CH₃); 71,6 (C-6); 103,5 (C-4); 127,7 (-CH=); 129,6, 129,7, 133,0, 145,4 (C-ArX); 114,9, 120,8, 128,2, 162,4 (C-ArR₁R₂); 160,8 (C-3); 169,8 (C-5). LCMS, *m/z*: 424 [M+H]⁺. Найдено, %: C 68,00; H 5,97; N 3,28; S 7,54. C₂₄H₂₅NO₄S. Вычислено, %: C 68,06; H 5,95; N 3,31; S 7,57.

3-(3,4-Диметоксифенил)-5-[1-(толуил-4-сульфонил)-циклопент-3-енил]-изоксазол (6е). Выход – 78 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 129-130 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2,42 (3H, с, CH₃); 3,14 (2H, д, д., ²J = 12,4, CH_{циклопент.}); 3,59 (2H, д., ²J = 12,4, CH_{циклопент.}); 3,95 (6H, уш. с., OCH₃); 5,70 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,75 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,94 (1H, д, ³J = 6,8, H Ar); 7,26 (2H, д, ³J = 6,8, H Ar); 7,31 (1H, д, ³J = 6,8, H Ar); 7,38 (1H, с, H Ar); 7,49 (2H, д, ³J = 6,8, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21,7 (CH₃); 40,3 (-CH₂-); 56,0 (OCH₃); 71,6 (C-6); 104,2 (C-4); 127,7 (-CH=); 130,0, 130,8, 132,4, 145,4 (C-ArX); 109,3, 111,2, 120,0, 121,2, 149,4, 150,1 (C-ArR₁R₂); 162,1 (C-3); 168,0 (C-5). LCMS, *m/z*: 426 [M+H]⁺. Найдено, %: C 64,88; H 5,46; N 3,25; S 7,49. C₂₃H₂₃NO₅S. Вычислено, %: C 64,92; H 5,45; N 3,29; S 7,54.

3-(4-Этокси-3-метоксифенил)-5-[1-(толуил-4-сульфонил)циклопент-3-енил]изоксазол (6f). Выход – 73 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 141-142 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1,49 (3H, т, ³J = 6,8 CH₃); 2,41 (3H, с, CH₃); 3,12 (2H, д, ²J = 16,0, CH_{циклопент.}); 3,57 (2H, д, ²J = 16,0, CH_{циклопент.}); 3,93 (3H, с., OCH₃); 4,15 (2H, к, ³J = 6,8, OCH₂); 5,70 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,66 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,92 (1H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,28 (2H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,31 (1H, д, ³J = 8,8, H Ar); 7,34 (1H, с, H Ar); 7,47 (2H, д, ³J = 8,4, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 40,3 (-CH₂-); 56,1 (OCH₃); 64,4 (OCH₂CH₃); 71,7 (C-6); 103,6 (C-4); 127,7 (-CH=); 129,6, 129,7, 133,0, 145,4 (C-ArX); 109,6, 112,4, 120,0, 121,1, 149,0, 150,2 (C-ArR₁R₂); 162,5 (C-3); 169,7 (C-5). LCMS, *m/z*: 440 [M+H]⁺. Найдено, %: C 65,49; H 5,75; N 3,14; S 7,25. C₂₄H₂₅NO₅S. Вычислено, %: C 65,58; H 5,73; N 3,19; S 7,30.

3-(3-Этокси-4-метоксифенил)-5-[1-(толуил-4-сульфонил)циклопент-3-енил]изоксазол (6g). Выход – 68 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 186-187 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1,47 (3H, т, ³J = 7,8 CH₃); 2,39 (3H, с, CH₃); 3,10 (2H, д, ²J = 17,2, CH_{циклопент.}); 3,55 (2H, д, ²J = 17,2, CH_{циклопент.}); 3,90 (3H, с., OCH₃); 4,15 (2H, к, ³J = 7,8 OCH₂); 5,68 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,70 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,91 (1H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,19-7,29 (4H, м, H Ar); 7,34 (1H, с, H Ar); 7,45 (2H, д, ³J = 8,4, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14,8 (OCH₂CH₃); 21,7 (CH₃); 40,3 (-CH₂-); 56,0 (OCH₃); 64,5 (OCH₂CH₃); 71,6 (C-6); 103,6 (C-4); 127,7 (-CH=); 129,6, 129,7, 132,9, 145,4 (C-ArX); 110,5, 111,3, 119,9, 121,1, 148,7, 151,1 (C-ArR₁R₂); 162,5 (C-3); 169,7 (C-5). LCMS, *m/z*: 440 [M+H]⁺. Найдено, %: C 65,51; H 5,69; N 3,21; S 7,26. C₂₄H₂₅NO₅S. Вычислено, %: C 65,58; H 5,73; N 3,19; S 7,30.

5-[1-(4-Хлорбензилсульфонил)циклопент-3-енил]-3-фенилизоксазол (6h). Выход – 81 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 154-155 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3,15 (2H, д, ²J = 15,6, CH_{циклопент.}); 3,58 (2H, д, ²J = 15,6, CH_{циклопент.}); 5,72 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,78 (1H, с, CH_{изокс.}); 7,44 (2H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,47 (3H, м, H Ar); 7,53 (2H, д, ³J = 8,4, H Ar); 7,75-7,80 (2H, м, H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 40,3 (-CH₂-); 71,6 (C-6); 103,9 (C-4); 127,6 (-CH=); 130,4, 131,4, 134,0, 141,3 (C-ArX); 126,8, 127,6, 129,0, 129,0, 129,4 (C-ArR₁R₂); 162,9 (C-3); 169,6 (C-5). LCMS, *m/z*: 386 [M+H]⁺. Найдено, %: C 62,21; H 4,05; Cl 9,15; N 3,60; S 8,26. C₂₀H₁₆ClNO₃S. Вычислено, %: C 62,25; H 4,13; Cl 9,19; N 3,63; S 8,31.

5-[1-(4-Хлорбензилсульфонил)циклопент-3-енил]-3-(4-этоксифенил)изоксазол (6i). Выход – 76 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 132-133 °С. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1,44 (3H, т, ³J = 6,4 CH₃); 3,14 (2H, д, ²J = 16,8, CH_{циклопент.}); 3,56 (2H, д, ²J = 16,8, CH_{циклопент.}); 4,09 (2H, к, ³J = 6,4 OCH₂); 5,71 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,71 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,96 (2H, д, ³J = 7,6, H Ar); 7,43 (2H, д, ³J = 8,0, H Ar); 7,52 (2H, д, ³J = 8,0,

H Ar); 7,70 (2H, д, $^3J = 7,6$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,7 (OCH₂CH₃); 40,3 (-CH₂-); 63,6 (OCH₂CH₃); 71,6 (C-6); 104,3 (C-4); 127,6 (-CH=); 130,4, 131,1, 134,0, 141,3 (C-ArX); 114,9, 120,5, 128,2, 162,2 (C-ArR₁R₂); 160,7 (C-3); 167,4 (C-5). LCMS, m/z : 430 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61,42; H 4,64; Cl 8,28; N 3,23; S 7,41. C₂₂H₂₀ClNO₄S. Вычислено, %: C 61,46; H 4,69; Cl 8,25; N 3,26; S 7,46.

5-[1-(4-Хлорбензилсульфонил)циклопент-3-енил]-3-(3,4-диметокси-фенил)изоксазол (6j). Выход – 72 %, бесцветные кристаллы. Т. пл. – 142-143 °С. ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц): 3,14 (2H, д, $^2J = 16,0$, CH_{циклопент.}); 3,56 (2H, д, $^2J = 16,0$, CH_{циклопент.}); 3,94 (3H, с, OCH₃); 3,95 (3H, с, OCH₃); 5,71 (2H, с, =CH_{циклопент.}); 6,67 (1H, с, CH_{изокс.}); 6,93 (2H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,29 (1H, д, $^3J = 8,4$, H Ar); 7,35 (1H, с, H Ar); 7,44 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar); 7,53 (2H, д, $^3J = 8,8$, H Ar). ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40,3 (-CH₂-); 55,8 (OCH₃); 71,6 (C-6); 104,2 (C-4); 127,6 (-CH=); 130,3, 131,1, 134,0, 141,3 (C-ArX); 109,4, 111,2, 120,1, 121,0, 149,0, 159,9 (C-ArR₁R₂); 160,7 (C-3);

167,3 (C-5). LCMS, m/z : 446 [M+H]⁺. Найдено, %: C 59,21; H 4,46; Cl 7,97; N 3,10; 7,13. C₂₂H₂₀ClNO₅S. Вычислено, %: C 59,26; H 4,52; Cl 7,95; N 3,14; S 7,19.

Выводы

Синтезирован ряд новых изоксазолосодержащих арилсульфонов с активной метиленовой группой, которые в дальнейшем были превращены в соответствующие диаллилпроизводные. С помощью реакции метатезиса с закрытием цикла из диаллилпроизводных были получены новые потенциально биологически активные изоксазолосодержащие арилциклопентенилсульфоны, наличие двойной связи в которых открывает возможности дальнейшей функционализации различными фармакофорными группами. Строение всех новых полученных соединений подтверждено хроматомакс-спектрами, данными спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и элементного анализа.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список использованных источников информации

1. Isoxazoles. In : Compr. Heterocycl. Chem. III / D. Giomi, F. M. Cordero, F. Machetti et al. – Elsevier : Oxford, 2008. – Vol. 4. – 367 p.
2. Ткаченко, В. В. Реакции 3(5)-аминоизоксазолов с применением классических методов активации, микроволнового и ультразвукового излучения / В. В. Ткаченко, В. А. Чебанов // Химия гетероцикл. соед. – 2016. – Т. 52 (11). – С. 866–887.
3. Kumar, A. K. Isoxazoles : Molecules with potential medicinal properties / A. K. Kumar, P. Jayaroopa // Intern. J. of Pharmac., Chem. and Biological Sci. – 2013. – Vol. 3, Issue 2. – P. 294–304.
4. Isoxazoles. XVIII. Synthesis and Pharmacological Properties of 5-Aminoalkyl- and 3-Aminoalkylisoxazoles and Related Derivatives / H. Kano, I. Adachi, R. Kido, K. Hirose // J. Med. Chem. – 1967. – Vol. 10, Issue 3. – P. 411–418. doi: 10.1021/jm00315a028
5. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents / C. Selvam, S. M. Jachak, R. Tilagavathi, A. K. Chakraborti // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, Issue 7. – P. 1793–1797. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.02.039
6. Certain isoxazolopyridines and isothiazolopyridines. Pat. US3598829 (A) / Bauer V. J., Safir S. R. – declared 21.03.1966 ; published 10.08.1972.
7. A Facile Approach for the Synthesis of Highly Pure Immunomodulator Drugs–Leflunomide and Teriflunomide : A Robust Strategy to Control Impurities / P. V. Solanki, S. B. Uppelli, S. A. Padaki et al. // World J. of Pharmac. Sci. – 2015. – Vol. 13, Issue 11. – P. 2265–2272.
8. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecobix : a potent and selective inhibitor of COX-2 / J. J. Talley, D. L. Brown, J. S. Carter et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, Issue 5. – P. 775–777. doi: 10.1021/jm990577v
9. Nasr, T. Design, synthesis, antimicrobial evaluation and molecular docking studies of some new 2,3-dihydrothiazoles and 4-thiazolidinon-onescontaining sulfisoxazole / T. Nasr, S. Bondock, S. Eid // J. of Enzyme Inhibition and Med. Chem. – 2015. – Vol. 31, Issue 2. – P. 236–246. doi: 10.3109/14756366.2015.1016514
10. Novel compounds for modulation of ror-gamma activity. Pat. WO 2014028669 A1 / Hutchings R. H., Jones J. H., Chao J., Enyedy I. J., Marcotte D. – declared 15.08.2012 ; published 20.02.2014.
11. Coordinatively Unsaturated 16-Electron Ruthenium Allenylidene Complexes : Synthetic, Structural, and Catalytic Studies. / H. J. Schanz, L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan // Organometallics. – 1999. – Vol. 18, Issue 24. – P. 5187–5190. doi: 10.1021/om9906316
12. Синтез новых сульфониламидных производных изоксазола реакцией метатезиса с закрытием цикла / А. В. Павлюк, В. Н. Головатюк, Ю. В. Безуглый, В. И. Кашковский // Reports of the National Academy of Sci. of Ukraine. – 2015. – № 3. – С. 127–134. doi: 10.15407/dopovidi2015.03.127
13. Климова, В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В. А. Климова. – М. : Химия, 1975. – 624 с.

References

1. Giomi, D., Cordero, F. M., Machetti, F., Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K. (2008). Isoxazoles. In: Compr. Heterocycl. Chem. III, 4, 367.
2. Tkachenko, V. V., Chebanov, V. A. (2016). Khimiia geterotsyklicheskih soedinenii, 52 (11), 866–887.
3. Kumar, A. K., Jayaroopa, P. (2013). Synthesis and Pharmacological Properties of 5-Aminoalkyl- and 3-Aminoalkylisoxazoles and Related Derivatives. International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences, 3 (2), 294–304.
4. Kano, H., Adachi, I., Kido, R., Hirose, K. (1967). Isoxazoles. XVIII. Synthesis and Pharmacological Properties of 5-Aminoalkyl- and 3-Aminoalkylisoxazoles and Related Derivatives. Journal of Medicinal Chemistry, 10 (3), 411–418. doi: 10.1021/jm00315a028
5. Selvam, C., Jachak, S. M., Thilagavathi, R., Chakraborti, A. K. (2005). Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15 (7), 1793–1797. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.02.039
6. Bauer, V. J., Safir, S. R. (1972). Certain isoxazolopyridines and isothiazolopyridines. Pat. US3598829 (A); declared 21.03.1966; published 10.08.1972.
7. Solanki, P. V., Uppelli, S. B., Padaki, S. A., Anekal, D., Dahale, S. B., Bembalkarb, S. R., Mathad, V. T. (2015). A Facile Approach for the Synthesis of Highly Pure Immunomodulator Drugs–Leflunomide and Teriflunomide: A Robust Strategy to Control Impurities. World Journal of Pharmaceutical Sciences, 13 (11), 2265–2272.

8. Talley, J. J., Brown, D. L., Carter, J. S., Graneto, M. J., Koboldt, C. M., Masferrer, J. L., Seibert, K. (2000). 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5), 775–777. doi: 10.1021/jm990577v
9. Nasr, T., Bondock, S., Eid, S. (2015). Design, synthesis, antimicrobial evaluation and molecular docking studies of some new 2,3-dihydrothiazoles and 4-thiazolidinones containing sulfisoxazole. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31 (2), 236–246. doi: 10.3109/14756366.2015.1016514
10. Hutchings R. H., Jones J. H., Chao J., Enyedy I. J., Marcotte D. (2014). Novel compounds for modulation of ror-gamma activity. *Pat. WO 2014028669 A1*; declared 15.08.2012; published 20.02.2014.
11. Schanz, H.-J., Jafarpour, L., Stevens, E. D., Nolan, S. P. (1999). Coordinatively Unsaturated 16-Electron Ruthenium Allenylidene Complexes: Synthetic, Structural, and Catalytic Studies. *Organometallics*, 18 (24), 5187–5190. doi: 10.1021/om9906316
12. Pavliuk, O. V., Holovatiuk, V. M., Bezugly, Y. V., Kashkovsky, V. I. (2015). Synthesis of new sulfonamide derivatives of isoxazole via ring-closing metathesis. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, (3), 127–134. doi: 10.15407/dopovidi2015.03.127
13. Klimova, V. A. (1975) *Osnovnye mikrometody analiza organicheskikh soedinenii*. Moscow: Khimiia, 624.

Надійшла до редакції 01.02.2018 р.